

IMMUNOTERÀPIA DEL CÀNCER: TECNOLOGIA CAR-T

Nerea Moreno Pena

INTRODUCCIÓ

La immunoteràpia, concretament aquella que utilitza la tecnologia CAR-T, ha estat un tema recurrent als mitjans de comunicació durant el 2019.

A principis de gener del 2019 s'anunciava en un article del portal *Redacción Médica* (1) l'arribada del tractament CAR-T als pacients fora dels assajos clínics. Aquest tipus de tractament només s'havia administrat a pacients de càncer en l'àmbit d'assajos clínics, quan la resta de teràpies fracassaven. Són medicaments individualitzats i de teràpia avançada, per això el seu cost és elevat.

Al març, *El País* va publicar un article (2) que fa referència a l'elevat cost d'aquest tractament. En l'article, es compara el cost d'aquesta teràpia entre Estats Units i l'Hospital Clínic, ja que aquest últim ha desenvolupat un fàrmac que, tot i que continua tenint un preu elevat, és més barat. L'article també esmenta que, degut a la gran eficàcia que té la teràpia CAR-T, el Ministeri de Sanitat ha aprovat un pla específic de desenvolupament, ja que considera que és una alternativa terapèutica per aquells pacients que abans no podien curar-se.

Finalment, al setembre, durant el congrés de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica celebrat a Barcelona, es van presentar nous avenços pel que fa al càncer de mama. En un article de *La Vanguardia* (3) es parla de l'estudi *Keynote-522*, un assaig clínic enfocat al càncer de mama triple negatiu, el subtipus de càncer de mama més agressiu i que afecta principalment a joves. En aquest cas, es parla d'un fàrmac concret, el Pembrolizumab, que aconsegueix millorar els resultats de la quimioteràpia.

La immunoteràpia s'ha convertit en el principal tractament contra el càncer, fet que porta a plantejar-se com funciona aquesta teràpia i per què té tanta eficàcia en diferents tipus de càncer.

Cal destacar que la immunoteràpia ha evolucionat molt ràpidament, es va utilitzar per primer cop a Estats Units el setembre del 2017 en pacients de leucèmia que no responien a cap altre tractament (4) i actualment s'ha convertit en la principal teràpia contra el càncer.

Pel que fa a Europa, hi ha dos medicaments amb la tecnologia CAR-T aprovats i comercialitzats, Kymriah® i Yescarta®. Aquests fàrmacs es dirigeixen als tumors de les cèl·lules B, com la leucèmia aguda limfoblàstica de cèl·lules B, el limfoma difús de cèl·lules B grans i el limfoma B primari de cèl·lules grans (5).

BASES DE LA IMMUNOTERÀPIA

La immunoteràpia va néixer de la necessitat de trobar un fàrmac eficaç contra les cèl·lules tumorals però que no provoqués cap dany a les cèl·lules no tumorals. La majoria de tractaments antineoplàstics previs a la immunoteràpia es basaven en bloquejar la divisió cel·lular per evitar el creixement del tumor. El principal problema d'aquestes teràpies era que també afectava a cèl·lules no tumorals.

La immunoteràpia anti-tumoral té com a objectiu potenciar la resposta immunitària d'un pacient enfront els tumors o bé administrar anticossos o limfòcits T específics enfront un tumor (6). Per tant, la immunoteràpia inclou un ús de diverses teràpies, com són l'ús anticossos monoclonals, l'ús de vacunes i la transferència de cèl·lules T (7).

Al principi s'intentava estimular la immunitat anti-tumoral a partir de l'estimulació de la resposta immunitària inespecífica. Posteriorment es van començar a utilitzar vacunes amb cèl·lules tumorals mortes o deteriorades, amb antígens anti-tumorals o amb cèl·lules dendrítiques incubades amb antígens tumorals. Una altra manera que es va intentar utilitzar per estimular la resposta immunitària va ser l'administració de substàncies inflamatòries.

L'últim tipus d'immunoteràpia i el més important en el tractament del càncer és el que es coneix com **immunoteràpia passiva**. En aquest mètode es transfereixen al pacient limfòcits T i anticossos específics contra un tumor. Hi ha dos tipus de teràpia passiva: la teràpia cel·lular adoptiva i la teràpia amb anticossos.

En la teràpia cel·lular adoptiva s'agafa sang perifèrica del pacient, s'extreuen els limfòcits i es cultiven amb medis que tenen concentracions elevades d'IL-2, una interleucina proinflamatòria que estimula la proliferació dels limfòcits. Posteriorment es tornen a injectar els limfòcits als pacients.

Una variant d'aquesta tècnica és utilitzar TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*), que són els limfòcits procedents de l'infiltrat inflamatori presents a dins dels tumors sòlids. Els TIL s'obtenen quan es fa una resecció del tumor (6).

L'aïllament d'aquests limfòcits pot ser difícil, per això s'han desenvolupat altres mètodes que es basen en generar cèl·lules T amb una especificitat anti-tumoral determinada (7). Per formar aquestes cèl·lules, existeixen dues tècniques possibles: la transferència de gens i la modificació genètica a través de la tecnologia CAR-T, que és la que s'utilitza majoritàriament (7).

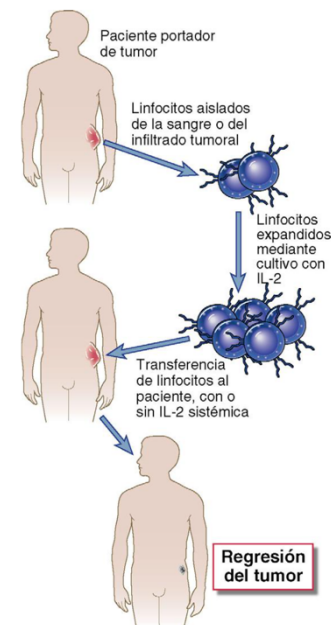


Figura 1: Teràpia cel·lular adoptiva. Els limfòcits s'aïllen de la sang del pacient o de l'infiltrat tumoral (TIL), s'expandeixen amb IL-2 i es tornen a injectar al pacient, fet que provoca la resecció del tumor.

TECNOLOGIA CAR-T

La tecnologia CAR-T és un tipus d'immunoteràpia passiva on es generen cèl·lules amb una especificitat tumoral determinada mitjançant la modificació genètica dels limfòcits T.

La tecnologia CAR-T, de manera molt resumida, consisteix en extreure limfòcits T d'un pacient i modificar-los genèticament per tal de convertir-los en limfòcits T anti-tumorals, de manera que s'aconsegueix que el propi sistema immunitari del pacient sigui capaç d'atacar un càncer i eliminar un tumor.

Aquesta teràpia té molts avantatges, per exemple, no és necessari aïllar els TIL, cosa que a vegades podia resultar difícil. Un altre avantatge és que es poden modificar els limfòcits T per tal que siguin específics contra més d'un antigen, de manera que si el tumor deixa d'expressar algun dels antigens per evadir el sistema immunitari, aquests limfòcits continuarien tenint efecte sobre un segon antigen. A més, els limfòcits T generats per tecnologia CAR-T poden modificar-se per tal de no veure's afectats per altres tractaments amb fàrmacs anti-tumorals.

Els medicaments actualment comercialitzats que es basen en la tecnologia CAR-T s'utilitzen per tractar diferents tipus de leucèmies, com la leucèmia limfoblàstica aguda i el limfoma difús de cèl·lules B grans.

Aquests medicaments ja comercialitzats són cèl·lules CAR-T de segona generació. Són cèl·lules que tenen un domini monoclonal extracel·lular dirigit contra un antigen del tumor o contra un antigen associat al tumor. Les cèl·lules CAR-T utilitzades pel tractament de leucèmies s'uneixen específicament a la proteïna CD19, que és específica de les cèl·lules B tumorals. A més, també presenten un domini intracel·lular que inicia la senyalització de la cèl·lula T un cop aquesta s'ha unit a l'antigen tumoral, i un domini co-estimulador de la resposta al limfòcit T (5,8).

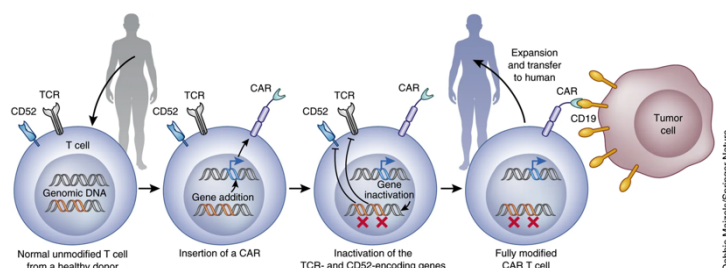


Figura 2: Procés de modificació d'un limfòcit T a través de la tecnologia CAR-T per tal que s'uneixi de manera específica a CD19.

IMMUNOTERÀPIA I CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és el càncer més diagnosticat en dones i, tot i que s'ha avançat molt en les diferents teràpies, continua sent el tipus de càncer que presenta una mortalitat més elevada en aquestes (7). Degut als bons resultats obtinguts amb la teràpia CAR-T en altres tipus de càncer, actualment s'està estudiant tractar alguns subtipus molt agressius de càncer de mama aquesta teràpia, que és individualitzada i específica per a cada pacient.

El càncer de mama és un càncer heterogeni. Es pot dividir en 3 subtipus (9):

- **Càncer luminal:** Expressa el receptor d'estrògens (ER) i/o el de progesterona (PR).
- **Càncer de receptor de tipus 2 de factor de creixement humà (HER2).**
- **Triple negatiu (TNBC):** No expressa ni ER, ni PR, ni HER2.

En la majoria de subtipus de càncer de mama hi ha una sobreexpressió del receptor de factor de creixement humà (HER2). Hi ha diversos estudis en fases I i II que utilitzen la teràpia CAR-T contra aquest receptor. A més, també s'estan desenvolupant nous estudis de teràpia CAR-T amb cèl·lules T contra cMet, que es relaciona amb càncers metastàsics i amb el càncer triple negatiu (7).

Entre un 12 i un 17% de les pacients que són diagnosticades de càncer de mama presenten el subtipus conegut com a triple negatiu. Aquest subtipus de càncer de mama s'anomena triple negatiu perquè no presenta ni receptors d'estrògens, ni de progesterona, ni HER2 i, per tant, aquest tipus de càncer no pot ser tractat amb teràpia endocrina ni amb teràpies contra el receptor del factor de creixement epitelial (HER2), que són les principals dianes (10). El triple negatiu es pot tractar amb quimioteràpia, però aquesta només és efectiva en un grup reduït de dones (7).

El càncer de mama triple negatiu (TNBC) no pot ser tractat amb les teràpies convencionals, per això la immunoteràpia amb tecnologia CAR-T és una esperança per les pacients.

Tenint en ment totes les característiques del TNBC, la pregunta que sorgeix és: Com es pot aconseguir tractar aquest tipus de càncer a través de la immunoteràpia?

S'ha vist que moltes cèl·lules del sistema immunitari, com per exemple en els limfòcits T, s'hi troba el receptor PD1. El PD1 és un tipus de receptor transmembrana que s'uneix a dos lligands, PDL1 i PDL2. Aquestes proteïnes, que poden tenir altres efectes en el sistema immunitari, quan s'uneixen al receptor PD1 provoquen la mort cel·lular programada o apoptosi de la cèl·lula a la qual s'uneixen (11).

La importància d'aquest receptor recau en que les cèl·lules tumorals dels subtipus HER2 i TNBC expressen la proteïna PDL1, de manera que aquesta s'uneix als limfòcits T del sistema immunitari i provoca la mort d'aquests. A més, l'expressió de PDL1 en les cèl·lules tumorals augmenta quan s'activen els limfòcits T.

És per això que s'ha dissenyat un fàrmac, el Pembrolizumab, que s'uneix de manera específica a PD1, de manera que el bloqueja. Al bloquejar el receptor, la proteïna PDL1 no s'hi pot unir i, per tant, no es produeix l'apoptosi dels limfòcits T.

Tot i que l'ús d'aquest tipus de fàrmacs ha demostrat eficàcia, la majoria de càncers de mama són heterogenis, no es deuen a un únic agent. És per això que la majoria de tractaments són combinacions de teràpies. En l'estudi *Keynote 522*, que es troba en fase tres, les pacients tractades amb Pembrolizumab combinat amb quimioteràpia tenen un percentatge de supervivència superior a aquelles que només es sotmeten a quimioteràpia. En aquest tipus d'associacions, interessa que la quimioteràpia tingui un efecte sinèrgic amb l'activitat del sistema immunitari i el fàrmac.

Per tal que aquest tractament funcionin correctament, és important iniciar la teràpia en fases primerenques del càncer, ja que si s'arriba a un estat de metàstasi és més difícil poder-ho tractar (12).

CONCLUSIÓ

La immunoteràpia utilitza el propi sistema immunitari dels pacients per tal de tractar el càncer. Al principi s'estimulava la immunitat inespecífica, de manera que la resposta no era tant controlada ni dirigida contra el tumor. Amb els nous avenços i gràcies a la tecnologia CAR-T és possible dissenyar fàrmacs contra antígens tumorals o antígens associats al tumor. A més, és possible modificar genèticament aquests anticossos per tal que no es vegin afectats per altres fàrmacs utilitzats, per exemple, en quimioteràpia. Això permet poder utilitzar els dos tractaments combinats, fet que té un efecte sinèrgic en la curació del càncer.

Es pot concloure que, tot i que encara s'han de fer molts estudis i assajos clínics per arribar a tenir més fàrmacs comercialitzats que siguin efectius i segurs per tractar la majoria de càncers, la immunoteràpia i, concretament la tecnologia CAR-T, són un gran avanç pel tractament d'aquesta malaltia.

BIBLIOGRAFIA

1. Redacción Médica. Revolución CART en un 2019 que prevé 277.000 casos de cáncer [Internet]. 2019 [citad 17 novembre 2019]. Disponible a: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/dia-mundial-del-cancer-revolucion-cart-en-un-2019-que-preve-277-234-casos-8263>
2. El País. Terapias CAR-T: Un fármaco de precisión propio y más barato | Sociedad | EL PAÍS [Internet]. 2019 [citad 17 novembre 2019]. Disponible a: https://elpais.com/sociedad/2019/03/06/actualidad/1551884979_711151.html
3. La Vanguardia. La inmunoterapia mejora la curación del peor cáncer de mama [Internet]. 2019 [citad 17 novembre 2019]. Disponible a: <https://www.lavanguardia.com/vida/20190930/47716749684/inmunoterapia-cancer-mama-sociedad-europea-de-oncologia-medica-oncologia-esmo-javier-cortes.html>
4. Mediavilla D. La terapia génica alcanza por fin al futuro. 2017
5. Alonso Herreros JM, Calleja Hernández MÁ, Carreras Soler MJ, Cordero Cruz AM, García Pellicer J, Liceaga Cundín G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. 2019.
6. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular
7. Wang J, Zhou P. Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. [citad 15 novembre 2019]. Disponible a: <http://www.springer.com/series/5584>
8. Cornu TI, Mussolino C, Cathomen T. Refining strategies to translate genome editing to the clinic. Vol. 23, Nature Medicine. Nature Publishing Group; 2017. p. 415-23.
9. Emens LA. Breast cancer immunotherapy: Facts and hopes. Vol. 24, Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2018. p. 511-20.
10. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. Vol. 363, N Engl J Med. 2010.
11. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong Y-L. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccin Immunother [Internet]. 11 novembre 2016 [citad 16 novembre 2019]; Disponible a: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1199310>
12. Early Pembrolizumab Ups TNBC Responses. Cancer Discov. 3 octubre 2019